

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平3-163067

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)7月15日

C 07 D 241/04

265/30

279/12

413/06

417/06

// A 61 K 31/495

31/535

31/54

AAH

6529-4C

7624-4C

7431-4C

7451-4C

9051-4C

7252-4C

7252-4C

7252-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全9頁)

⑮ 発明の名称 アリール酢酸アミド誘導体

⑯ 特 願 平2-212750

⑰ 出 願 平2(1990)8月9日

優先権主張 ⑱ 平1(1989)8月11日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 平1-208477

⑳ 発 明 者	寺 田 敦 祐	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
㉑ 発 明 者	和 智 一 之	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
㉒ 発 明 者	飯 塚 義 夫	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
㉓ 発 明 者	藤 林 玄 二	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
㉔ 出 願 人	三 共 株 式 会 社	東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号	
㉕ 代 理 人	弁理士 大野 彰夫		

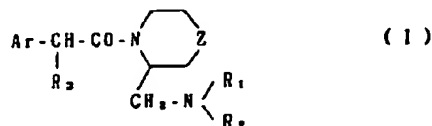
明 細 書

1. 発明の名称

アリール酢酸アミド誘導体

2. 特許請求の範囲

一般式



(式中、Arは同一または異なって、ハロゲン原子、低級アルキル基、アリール基、アシル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基若しくは水酸基で置換されてもよい芳香環または複素環を表わし、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基または互いに窒素原子と結合して形成する環状アミノ基を表わし、R<sub>3</sub> は水素原子または低級アルキル基を表わし、Zは酸素原子、硫黄原子または低級アルキル基若しくはアラルキル基を置換基として有してもよいイミノ基を表わす。)を

有するアリール酢酸誘導体またはその薬理上許容し得る酸付加塩。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、鎮痛作用を表わす医薬として有用であるアリール酢酸アミド誘導体またはその薬理上許容し得る酸付加塩に関するものである。

発明が解決しようとする課題

κ-受容体作用薬は、モルヒネ様のμ-受容体作用薬が有する依存性、薬物耐性および呼吸抑制などの副作用を示さないとされている。また、モルヒネとの交差耐性を示さない。

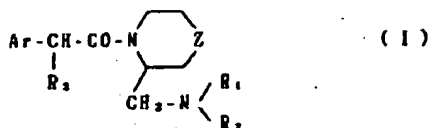
呼吸抑制のない鎮痛剤は術後疼痛患者の管理の上で有益であり、また、交差耐性のないことは癌性疼痛などモルヒネおよび他の拮抗性鎮痛剤に耐性ができた患者にも有効であるなど、臨床上で極めて有意義な薬物である。

本発明者等は、鎮痛剤の開発を目的として、複素環化合物の合成並びに薬理活性の研究を重ねた結果、前記一般式(1)で表わされる新規なアリ

ール酢酸アミド誘導体が、上記のようなすぐれた特徴を有する鎮痛作用を奏する化合物であることを見出して本発明を完成するに至った。

#### 発明の構成

本発明は一般式



を有する新規なアリール酢酸アミド誘導体またはその薬理上許容し得る酸付加塩に関するものである。

上記式中、Arは同一または異なって、ハロゲン原子、低級アルキル基、アリール基、アシル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基若しくは水酸基で置換されてもよい芳香環または複素環を被わし、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基または互いに窒素原子と結合して形成する環状アミノ基を被わし、R<sub>3</sub>は水素原子ま

ルチオ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、水酸基などの同一又は組合わされた1乃至3個の置換分を有してもよいベンゼン、ナフタレンあるいはチオフエン、フラン、ピリジンのような芳香環あるいは、酸素原子、硫黄原子若しくは窒素原子を含有する5または6員複素環を示し、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は同一または異なって、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルのような炭素数1乃至3個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基を示すか、または互に窒素原子と結合して形成する、1-ピロリジニル、ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ、モルホリノ、または4位に置換基としてメチル、エチル、プロピル、イソプロピルのような低級アルキル基若しくはベンジル、フェネチル、p-メチルベンジル、p-メトキシベンジル、m-クロロベンジルのようなアラルキル基を有していてもよい1-ピペラジニルのような5乃至7員環状アミノ基を示し、

R<sub>3</sub>は水素原子またはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルのような炭素数1乃至3個を有

した低級アルキル基を被わし、Zは酸素原子、硫黄原子または低級アルキル基若しくはアラルキル基を置換基として有してもよいイミノ基を被わす。

前記一般式(1)において、好適にはArは、フッ素、塩素、臭素のようなハロゲン原子、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルのような炭素数1乃至3個を有する直鎖状若しくは分枝状のアルキル基、フェニル、ナフチル、o, m, p-トリル、o, m, p-メトキシフェニル、o, m, p-クロロフェニルのような置換されていてもよいアリール基、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルのような炭素数1乃至4個の脂肪族アシル基、ベンゾイル、o, m, p-トルオイル、o, m, p-アニソイル、o, m, p-フルオロベンゾイルのような芳香族アシル基、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシのような炭素数1乃至3個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオのような炭素数1乃至3個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキ

する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基を示し、

Zは酸素原子、硫黄原子または置換基としてメチル、エチル、プロピル、イソプロピルのような低級アルキル基若しくはベンジル、フェネチル、p-メチルベンジル、p-メトキシベンジル、m-クロロベンジルのようなアラルキル基を有していてもよいイミノ基を示す。

前記一般式(1)において、さらに好適な置換基としては、Arが置換基としてフッ素原子、塩素原子のようなハロゲン原子またはメチル基、エチル基のような炭素数1乃至2個を有するアルキル基を有するベンゼン環またはチオフエン環であり、

式  $-\text{N} \begin{array}{l} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{array}$  がジメチルアミノ基、ジエチルア

ミノ基のような炭素数1乃至2個を有するジアルキルアミノ基、1-ピロリジニル基またはピペリジノ基であり、R<sub>3</sub>が水素原子またはメチル基であり、Zが硫黄原子であるものをあげることができる。

前記一般式(1)を有する化合物は、必要に応じて薬理上許容できる塩とすることができる。

そのような塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩のような鉱酸の酸付加塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩のような有機酸の酸付加塩があげられる。

本発明によって得られる前記一般式(1)を有する化合物として例えば以下に記載する化合物またはその塩酸塩若しくはメタンスルホン酸塩があげられる。

(1) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3,4-ジクロロフェニル)アセチルチオモルホリン

(2) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(4-クロロフェニル)アセチルチオモルホリン

(3) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(4-メチルフェニル)アセチルチオモルホリン

(4) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(4-メトキシフェニル)アセチルチオモルホリン

(5) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3,4-ジクロロフェニル)アセチルモルホリン

(6) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3,4-ジフルオロフェニル)アセチルモルホリン

(7) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(4-クロロフェニル)アセチルモルホリン

(8) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(4-メチルフェニル)アセチルモルホリン

(9) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(4-メトキシフェニル)アセチルモルホリン

(10) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(4-メチルチオフェニル)アセチルモルホリン

(11) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(4-ニトロフェニル)アセチルモルホリン

(12) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(4-ビフェニル)アセチルモルホリン

(13) 3-ジメチルアミノメチル-4-(3,4-ジクロロフェニル)アセチルモルホリン

(14) 3-ビペリジノメチル-4-(3,4-ジクロロフェニル)アセチルモルホリン

ン

(15) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(4-メチルチオフェニル)アセチルチオモルホリン

(16) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(4-ビフェニル)アセチルチオモルホリン

(17) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(4-ニトロフェニル)アセチルチオモルホリン

(18) 3-ビペリジノメチル-4-(3,4-ジクロロフェニル)アセチルチオモルホリン

(19) 3-モルホリノメチル-4-(3,4-ジクロロフェニル)アセチルチオモルホリン

(20) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(2-チエニル)アセチルチオモルホリン

(21) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(1-ナフチル)アセチルチオモルホリン

(22) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3-ピリジル)アセチルチオモルホリン

(23) 3-ジメチルアミノメチル-4-(3,4-ジクロロフェニル)アセチルチオモルホリン

(24) 3-モルホリノメチル-4-(3,4-ジクロロフェニル)アセチルモルホリン

(25) 3-(1-(4-メチル)ビペラジニル)メチル-4-(3,4-ジクロロフェニル)アセチルモルホリン

(26) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(2-チエニル)アセチルモルホリン

(27) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(1-ナフチル)アセチルモルホリン

(28) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3-ピリジル)アセチルモルホリン

(29) 1-(3,4-ジクロロフェニル)アセチル-2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチルビペラジン

(30) 1-(4-クロロフェニル)アセチル-2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチルビペラジン

(31) 1-(4-メチルフェニル)アセチル-2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチルビペラジン

(32) 1-(4-メチルフェニル)アセチル-2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチルビペラジン

(33) 1-(4-メチルフェニル)アセチル-2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチルビペラジン

ラジシ

(32) 1-(4-メトキシフェニル)アセチル-2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチルピペラジシ

(33) 1-(4-メチルチオフェニル)アセチル-2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチルピペラジシ

(34) 1-(4-ニトロフェニル)アセチル-2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチルピペラジシ

(35) 1-(2-チエニル)アセチル-2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチルピペラジシ

(36) 1-(1-ナフチル)アセチル-2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチルピペラジシ

(37) 1-(3-ピリジニル)アセチル-2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチルピペラジシ

(38) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(2-(3,4-ジクロロフェニル)プロピオニル)チオモルホリン

(39) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-

意義を示す。)

を有するアミノ化合物と反応させることによって得られる。

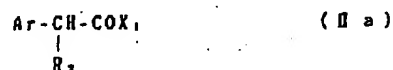
反応は、一般に不活性溶媒中、塩基の存在下で行なわれる。使用する溶剤としてはメチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル化合物等が好適に用いられる。反応温度は-10℃から通常使用する溶剤の還流温度が好適である。反応時間は反応温度等により異なるが、通常30分から3時間である。用いられる塩基としては、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、DBU等の有機アミン化合物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基が好適である。かくして得られた一般式(1)の化合物は所望により、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、などの鉱酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、マンデル酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの有機酸と処理することに

(2-(3,4-ジクロロフェニル)プロピオニル)モルホリン

本発明による新規化合物は以下に示す方法によって合成することができる。

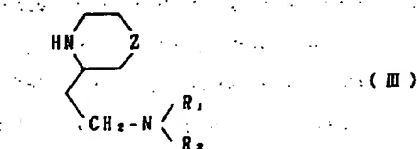
#### 製法1

前記一般式(1)を有するアリール酢酸アミド誘導体は一般式



(式中、ArおよびR<sub>2</sub>は前述したものと同意義を示し、X<sub>1</sub>は塩素、臭素のようなハロゲン原子を示す。)

を有するカルボン酸ハライド誘導体を一般式



(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびZは前述したものと同

よって、薬理上許容し得る酸付加塩とすることができる。

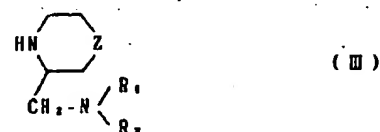
#### 製法2

前記一般式(1)を有する化合物は、一般式



(式中、ArおよびR<sub>2</sub>は前述したものと同意義を示し、X<sub>2</sub>はヒドロキシ基を示す。)

を有するカルボン酸誘導体を一般式



(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびZは前述したものと同意義を示す。)

を有するアミノ化合物と反応させることによって得られる。

g) 化合物(IIb)を不活性溶媒中、第三級アミンなどの塩基の存在下、一般式

Ha &amp; COOR.

(式中、R<sub>1</sub>はメチル、エチル、イソプロピル等の低級アルキル基を表わし、Haは塩素、臭素のようなハロゲン原子を表わす。)で表わせる化合物と反応させ、混合酸無水物とし、さらにこの混合酸無水物を一般式(Ⅲ)のアミン化合物と反応させることによって行なわれる。使用する溶剤としては、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル化合物類、あるいはジメチルホルムアミドが好適に用いられる。反応温度は-20℃から室温が好適である。反応時間は反応温度等により異なるが通常30分から12時間である。用いられる塩基はトリエチルアミン、N-メチルモルホリンおよびピリジン等の有機塩基が好適である。

b) 脱水縮合剤の存在下、一般式(Ⅱb)のカルボン酸誘導体と一般式(Ⅲ)のアミン化合物と反応させることによって行なわれる。使用する溶剤としてはテトラヒドロフラン、アセトニトリル、

ジメチルホルムアミド等が好適に用いられる。反応温度は-20℃から室温が好適である。反応時間は反応温度等により異なるが通常30分から24時間である。用いられる脱水縮合剤としては、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミドが好適である。

c) 縮合剤の存在下、一般式(Ⅱb)のカルボン酸誘導体と一般式(Ⅲ)のアミン化合物と反応させることによって行なわれる。使用する溶剤としてはテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドが好適に用いられる。反応温度は0℃から80℃が好適である。反応時間は反応温度等により異なるが、通常1時間から24時間である。用いられる縮合剤としては、トリフェニルホスフィンおよび2,2'-ビビリジンジスルフィドが好適である。

このようにして製造される前記一般式(Ⅰ)を有する化合物は、その構造における不斉炭素原子に基づく光学異性体が存在する。従って所望に応じて化合物(Ⅰ)を通常の方法によってそれぞれの光学活性体を分離するか、あるいは光学分割

された原料(Ⅲ)を用いて前述の反応を行なうことによって、対応する目的化合物の光学活性体を得ることができる。

#### 発明の効果

本発明の一般式(Ⅰ)の新規アリアル酢酸アミド誘導体またはその酸付加塩は、以下に示すように鎮痛作用を表わす。

第 1 表

実施例 化合物	鎮 痛 作 用 フェニルキノン苦悶試験 320 μg/kg S.C.	オピオイド 受容体結合 (IC <sub>50</sub> nM)
1	5/5	1.1
2	4/5	6.7
3	5/5	3.2
5	3/5	
Morphine HCl	2/5	552

本発明の化合物の薬理学上の活性は以下の試験方法を用いて行なった。

#### マウスにおけるパラフェニルキノン苦悶試験

ジグモンド (Sigmund) ら、プロシーディングスサイエティ、エクスペリメンタルバイオロジー・メディスン(Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.) 95, 729 (1957)の方法に準じて行った。

体重約20gの雄性のddy マウス(日本エスエルシー)を実験前日より約16時間絶食させて1群5-10匹用いた。テスト化合物を生理的食塩液に溶解して皮下注射後、15分に0.03%のパラフェニルキノンを0.1 ml/マウス宛に腹腔内注射し、その5分後から10分間マウスが行う苦悶反応(ライジング反応)の数を計測した。

生理的食塩液のみを注射した対照群の平均苦悶反応数の1/2以下に減少したマウスを鎮痛作用有効動物と規定し、320 μg/kgにおける有効動物数/使用動物数により、結果を表示した。

#### 受容体親和性試験

脳粗膜標品の調製 パステルナーク(Pasuternak)

ら、モレキュラー ファーマコロジー (Mol. Pharmacol.) 11, 340 (1975) の方法で実施した。体重400-700gのハートレー系雄性モルモット(日本エスエルシー)の小脳を除去した全脳を30倍容の氷冷した50mMトリスバッファー(pH7.4)中でポリトロンを用いてホモゲナイズ後、49,000×gで15分間遠心分離し、沈澱したペレットを同一バッファーで再懸濁させた。その懸濁液を37℃、30分間インキュベートした後、再び同一条件で遠心分離し、その沈澱を30倍容のバッファーに懸濁させて-80℃で保存した。使用時には融解後、ダウンス型ホモナイザーで均一化し最終蛋白濃度が0.5mg/mlとなるように希釈した。

κ(カンパー)受容体への結合 マグナン(Magnan)ら、アーチブ ファーマコロジー(Arch. Pharmacol.) 319, 197 (1982)の方法に準じて行った。トリチュームで標識した0.6nMのエチルケトサイクラゾシシをリガンドとして、その脳膜標品への結合はμおよびδ受容体を100nMのDAGO

(D-Ala<sup>2</sup>, MePhe<sup>4</sup>, Gly-oL<sup>5</sup> エンケファリン)および10nMのDADLE((D-Ala<sup>2</sup>, D-Leu<sup>5</sup>)-エンケファリン)を加えて飽和させた条件で実施した。脳膜標品と標識および非標識リガンド、被検化合物を1mlのトリスバッファー中で25℃、45分間インキュベート後、5mlの氷冷バッファーを加えてワットマンGF/B伊紙を用い減圧下に伊過し、2回洗浄した。伊紙に結合した標識リガンドを乳化シンチレータ(ACS-II)を加えて一夜放置後、液体シンチレーションカウンターで測定した。受容体に対する被検化合物の親和性は標識したリガンドの50%結合阻害率を示す濃度(IC<sub>50</sub>,nM)で表示した。

従って、前記一般式(1)を有する化合物またはその薬理上許容し得る酸付加塩は、鎮痛剤として有用である。

その投与形態として例えば注射剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などによる経口投与；坐剤による経腸投与；あるいは軟膏剤、クリーム剤、貼付剤などによる局所投与等をあげ

ることができる。その使用量は症状、年齢、体重等によって異なるが、通常は注射剤の場合には成人に対して、1回0.005mg乃至10mgであり、経口投与の場合には、1回0.1mg乃至10mgであり、それぞれ一回または数回に分けて投与することができる。

その実施例および参考例をあげて、本発明をさらに具体的に説明する。

#### 実施例1

3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3,4-ジクロロフェニル)アセチルチオモルホリン・塩酸塩

窒素気流下に、トリエチルアミン1.49gと3-(1-ピロリジニル)メチルチオモルホリン1.0gをジクロロメタン50mlに溶解し、激しく攪拌しながら0℃まで冷却した。この中に3,4-ジクロロフェニルアセチルクロリド1.44gを含むジクロロメタン溶液5mlをゆっくり滴下し、3℃で1時間、室温で4時間攪拌した。

反応終了後、反応溶液を炭酸水素ナトリウム溶

液中に注入し、酢酸エチルにて抽出、抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後溶剤を留去した。残渣をシリカゲルカラムに付し、酢酸エチル：メタノール(3:1)の溶出部より目的物1.39gが得られた。これをジクロロメタンに溶解し、4N-塩酸/1,4-ジオキサン溶液等モルを加え、濃縮後、エタノール、アセトンの混合溶液より再結晶して、融点230~239℃(dec.)を有する無色結晶として標記化合物が得られた。

元素分析値 C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>OS として

理論値 C, 49.83; H, 5.66; Cl, 25.95;  
N, 6.84; S, 7.82

分析値 C, 49.69; H, 5.69; Cl, 25.52;  
N, 6.53; S, 7.55

#### 実施例2

3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3,4-ジクロロフェニル)アセチルモルホリン・塩酸塩

実施例1と同様に、3-(1-ピロリジニル)メチルモルホリン1.64g、トリエチルアミン

3.72 ml、3,4-ジクロロフェニルアセチルクロリド1.54 gを用いて反応すると、融点268℃(dec.)を有する標記目的化合物0.72 gが得られた。

元素分析値  $C_{17}H_{13}Cl_2N_2O_2$  として

理論値 C, 51.86; H, 5.89; N, 7.11;  
Cl, 27.01

分析値 C, 51.68; H, 5.97; N, 7.20;  
Cl, 26.73

#### 実施例3

1-(3,4-ジクロロフェニル)アセチル-2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチルピペラジン・二塩酸塩

実施例1と同様の方法で、1-メチル-3-(1-ピロリジニル)メチルピペラジン・三塩酸塩1.0 g、トリエチルアミン2.1 ml及び3,4-ジクロロフェニルアセチルクロリド0.8 gを用いて反応すると、融点223~227℃(dec.)を有する標記目的化合物1.01 gが得られた。

元素分析値  $C_{18}H_{22}Cl_2N_4O \cdot 1/2 H_2O$  として

温で1時間攪拌した。反応終了後、反応物を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、溶剤を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すと、酢酸エチル-メタノール(3:1)の溶出部より、目的化合物の塩基0.56 gが得られた。これを、ジクロロメタンに溶解し、4N-塩酸/1,4-ジオキサン溶液等モルを加え濃縮後、残渣をメタノール-エーテルの混合溶剤より再結晶すると、融点131℃(dec.)を有する標記目的化合物が得られた。

元素分析値  $C_{18}H_{22}Cl_2N_4O_2 \cdot H_2O$  として

理論値 C, 60.58; H, 8.19; Cl, 7.85;  
N, 9.93

分析値 C, 61.16; H, 8.04; N, 7.78;  
Cl, 9.99

#### 実施例5

3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(4-メチルチオフェニル)アセチルチオモルホリン・塩酸塩

実施例1と同様の方法にて、3-(1-ピロリ

理論値 C, 47.80; H, 6.24; N, 9.29;  
Cl, 31.36

分析値 C, 47.63; H, 6.06; N, 9.40;  
Cl, 31.40

#### 実施例4

3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(4-メチルフェニル)アセチルモルホリン・塩酸塩

3-(1-ピロリジニル)メチルモルホリン・二塩酸塩1.33 g、ジクロロメタン30 mlの中に5℃にて水酸化ナトリウム0.66 gを含む水溶液1.5 mlを加え、激しく攪拌した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。次に別の容器に4-メチルフェニル酢酸0.84 g、トリエチルアミン0.78 ml、N-メチルモルホリン1滴をテトラヒドロフラン30 mlに溶解し、これにクロロギ酸エチル0.55 mlを含むテトラヒドロフラン溶液を-20℃~-15℃にて加えそのまま20分間攪拌して、この中に先に調整した3-(1-ピロリジニル)メチルモルホリンのジクロロメタン溶液を加えそのまま30分間、室

ジニル)メチルチオモルホリン1.0 g、トリエチルアミン1.38 ml及び4-メチルチオフェニルアセチルクロリド1.2 gを用いて反応すると、融点162~166℃(dec.)を有する標記目的化合物1.38 gが得られる。

元素分析値  $C_{18}H_{20}Cl_2N_2OS_2$  として

理論値 C, 55.86; H, 7.03; N, 7.24;  
Cl, 9.16; S, 16.57

分析値 C, 55.48; H, 6.95; N, 6.96;  
Cl, 8.92; S, 16.83

#### 実施例6

3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(2-チエニル)アセチルチオモルホリン・塩酸塩

実施例1と同様の方法にて、3-(1-ピロリジニル)メチルチオモルホリン1.0 g、トリエチルアミン2.49 ml及び2-チエニルアセチルクロリド1.03 gを用いて反応すると、融点204~206℃(dec.)を有する標記目的化合物0.37 gが得られた。

元素分析値  $C_{18}H_{20}Cl_2N_2OS_2$  として

理論値 C, 51.93 ; H, 6.68 ; N, 8.07 ;

Cl, 10.22 ; S, 18.48

分析値 C, 51.85 ; H, 6.66 ; N, 8.10 ;

Cl, 10.43 ; S, 18.24

#### 実施例 7

#### 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(2-チエニル)アセチルモルホリン・塩酸塩

実施例 1 と同様の方法によって、3-(1-ピロリジニル)メチルモルホリン 0.88 g、トリエチルアミン 2.0 ml 及び 2-チオフェンアセチルクロリド 0.45 g を用いて、融点 215℃ (dec.) を有する標記目的化合物 0.71 g が得られた。

元素分析値  $C_{15}H_{15}ClN_2OS_2$  として

理論値 C, 54.45 ; H, 7.01 ; N, 8.47 ;

Cl, 10.71 ; S, 9.69

分析値 C, 54.44 ; H, 7.08 ; N, 8.58 ;

Cl, 10.72 ; S, 9.61

#### 実施例 8

#### 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(2-(3,4-ジクロロフェニル)プロピオニル)チオモ

した後、濃縮物を酢酸エチル 100 ml に溶解し、クエン酸の飽和水溶液を用いて反応溶液の pH を 4 に合わせた。酢酸エチル-水系により抽出を行った後、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、溶液を濃縮、残渣をヘキサン-酢酸エチルにより再結晶するとアミノ基が BOC 基で保護された化合物が 6.0 g 得られた。(収率 71%) 以上のようにして得られた化合物 5.0 g をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解した溶液の中に、窒素気流下、0℃で、トリエチルアミン 3.1 ml、次いでテトラヒドロフラン 10 ml に希釈したピロリジン 2.0 ml を加えた。1 時間攪拌した後、テトラヒドロフラン 10 ml に希釈したシアノリン酸エチル 3.6 ml を加え、さらに 5 時間攪拌した。反応溶液中に水を加えて酢酸エチルで抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒濃縮を行い、残渣を酢酸エチル-ヘキサン系により再結晶し、4-tert-ブトキシカルボニル-3-(1-ピロリジニル)カルボニルチオモルホリン 4.61 g (収率 74%) を得た。得られた化合物 3.2 g

#### ルモリン・塩酸塩

3-(1-ピロリジニル)メチルチオモルホリン 1.86 g、2-(3,4-ジクロロフェニル)プロピオン酸クロリド 2.4 g を用い、実施例 1 と同様に行ない、融点 224~230℃ (dec.) を有する標記目的化合物 0.71 g が得られた。

元素分析値  $C_{16}H_{15}ClN_2OS$  として

理論値 C, 51.00 ; H, 5.90 ; N, 6.61 ;

Cl, 25.15

分析値 C, 51.18 ; H, 6.05 ; N, 6.60 ;

Cl, 25.57

#### 参考例 1

#### 3-(1-ピロリジニル)メチルチオモルホリン・二塩酸塩

D L-チオモルホリン-3-カルボン酸 5 g を、ジオキサン-水の 1 対 1 混合溶媒 40 ml に溶かしておき、0℃でトリエチルアミン 23.6 ml を加えた。二炭酸ジ-tert-ブチルエステル 8.16 g を加え、30 分攪拌した後、室温に戻し、さらに 3 時間攪拌した。溶媒をエバポレーターで濃縮

をメタノール 50 ml に溶解させ、その中に 4 規定の塩酸-ジオキサン溶液 13.1 ml を加えて、溶液を濃縮すると、白色結晶が得られるので、これをエタノールとエーテルから再結晶し、D L-3-(1-ピロリジニル)カルボニルチオモルホリン・二塩酸塩 2.47 g を得た。(収率 96%) 塩酸塩 2.47 g を 2.0 ml の塩化メチレン中に懸濁させ、12.5 ml の 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えた後に、有機層を分液、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒濃縮を行うと、D L-3-(1-ピロリジニル)カルボニルチオモルホリン 1.75 g (収率 83%) が得られる。得られたアミド 1.6 g を、テトラヒドロフラン 200 ml に溶解し、氷冷、窒素気流下で、テトラヒドロフラン 100 ml に懸濁した水素化リチウムアルミニウム 1.0 g の中に滴下した。滴下終了後、硫酸ナトリウム・10 水和物 15 g を用いて過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、塩化メチレンを用いて、セライト伊過を行い、溶媒を濃縮すると、3-(1-ピロリジニル)メチルチオモルホ



リン1.37gが得られた。(93%)得られたジ  
アミン体250mgを5mlのジオキサンと混合し、  
4規定塩酸ジオキサン溶液150μlで処理して、  
溶媒を濃縮し、標記化合物を354mg得た(98  
%)

融 点 218~220℃

元素分析値  $C_9H_{12}N_2SCl_2$  として

理論値 C, 41.70 ; H, 7.78 ; N, 10.80 ;

S, 12.37 ; Cl, 27.35 ;

分析値 C, 41.57 ; H, 8.04 ; N, 10.61 ;

S, 12.25 ; Cl, 27.30 ;

特許出願人 三 共 株 式 会 社

代 理 人 弁 理 士 大 野 彰 夫